

Pemeriksaan pH dan LEA vagina dengan *dipstick* sebagai metoda penapisan vaginosis bakterial dalam kehamilan

S. MUNZILA
G.H. WIKNJASTRO

Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Tujuan: Menemukan metoda diagnostik sederhana dalam mendeteksi vaginosis bakterial (VB) dalam kehamilan dengan menentukan sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan negatif, rasio kemungkinan dan derajat kesesuaian pemeriksaan pH dan LEA (leukosit esetrase) vagina dengan menggunakan *dipstick* dibandingkan pewarnaan Gram.

Tempat: RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan RS Bersalin Budi Kemuliaan, Jakarta.

Bahan dan cara kerja: Wanita hamil pada usia kehamilan 16-24 minggu. Pemeriksaan kemudian dilanjutkan pengambilan apusan lendir vagina dan dilakukan pemeriksaan pH vagina dan kadar LEA dengan menggunakan *dipstick* Uriscan (Lampiran IV). Sebagai baku emas dilakukan pewarnaan Gram untuk menilai adanya infeksi VB menggunakan skor Nugent. Bila dari penilaian mikroskopis didapatkan skor Nugent 7-10, maka sampel dinyatakan sebagai VB positif dan dilakukan analisis selanjutnya. Hasil yang didapat dari pemeriksaan *dipstick* Uriscan dibandingkan dengan hasil dari pewarnaan Gram.

Hasil: Penelitian sejak Mei-Agustus 2006, didapatkan 80 subjek penelitian yang sesuai dengan kriteria. Subjek berusia 20-38 tahun dengan rerata usia $27,84 \pm 4,46$ tahun, 47,5% adalah primigravida. Usia kehamilan sebagian besar dalam kelompok 16-20 minggu, dengan rerata usia kehamilan $19,98 \pm 2,58$ minggu. Keluhan keputihan dijumpai pada 41 orang. Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 32,5% ($n=26$) subjek dengan VB positif. Pada pemeriksaan *dipstick* didapatkan sensitivitas pemeriksaan LEA vagina adalah 42,3%, spesifisitas 61%, nilai duga positif 34,3% dan nilai duga negatif 68,7%. Derajat kesesuaian 55% dengan nilai kappa 0,032. Sensitivitas pemeriksaan pH vagina dalam mendeteksi VB sebesar 61%, spesifisitas 79%, nilai duga positif 59%, dan nilai duga negatif 81%. Pada kurva ROC pH didapatkan nilai AUC (*Area Under Curve*) 0,70 yang berarti akurasi pemeriksaan pH cukup baik dalam membedakan kelompok VB positif dan yang bukan, sementara pemeriksaan LEA menunjukkan akurasi yang buruk ($AUC = 0,51$). Dengan menggunakan uji *chi-square* didapatkan adanya hubungan yang bermakna ($p=0,001$) antara pH vagina dengan kejadian VB, namun didapatkan hubungan yang tidak bermakna ($p=0,46$) antara LEA vagina dengan hasil pemeriksaan Gram.

Kesimpulan: Pemeriksaan pH dan LEA vagina dengan *dipstick* dapat digunakan untuk mendeteksi VB secara cepat dan sederhana dalam klinik. Pemeriksaan pH vagina memiliki sensitivitas yang lebih baik dibandingkan LEA vagina. Namun dibandingkan pewarnaan Gram, sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan ini masih belum memuaskan. Derajat kesesuaian antara kedua pemeriksaan ini juga kurang baik, sehingga pemeriksaan LEA vagina masih belum dapat menggantikan kedudukan pemeriksaan Gram dalam mendeteksi VB secara akurat.

[Maj Obstet Ginekolog Indones 2007; 31-3: 134-42]

Kata kunci: metoda diagnostik, vaginosis bakterial, *dipstick*, Gram, sensitivitas, spesifisitas.

Objective: To know the relation (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, likelihood ratio and degree of association) between rapid diagnostic test (*dipstick* examination) on pH and leucocyte esterase and Gram staining of vaginal swab to detect bacterial vaginosis (BV) in pregnant women.

Setting: Dr. Cipto Mangunkusumo and Budi Kemuliaan Hospital, Jakarta.

Material and methods: Pregnant women at 16-24 weeks gestational age. Vaginal swab were performed followed by *dipstick* examination on pH and leucocyte esterase (LEA) panel to the swab (attachment IV). BV assessment microscopically from the vaginal swab (stained with Gram as golden standard) were also performed using Nugent scoring criteria. If the Nugent score showed 7-10, then sample was diagnosed as BV positive and be analyzed afterwards. Results from *dipstick* examination were compared with Gram stained result for its sensitivity, specificity, positive and negative predictive value (NPV and PPV), likelihood ratio and degree of association.

Results: The study was performed from May 2006 until August 2006. There were 80 samples that met the inclusion and exclusion criterias. The age of participants were between 20-38 years old, with mean age was $27,84 \pm 4,46$ years, 47.5% of them were primigravid. Most of participants were in 16 - 20 weeks of gestational age group, with mean gestational age $19,98 \pm 2,58$ weeks. Vaginal discharge symptom was complained in 41 participant. In this study we have 32.5% ($n=26$) participants with positive BV. The diagnostic test between positive *dipstick* vaginal LEA and BV revealed that the sensitivity was 42.3%, specificity 61%, PPV 34.3% and NPV 68.7%. The degree of association was 55% with kappa 0.032. The diagnostic test between *dipstick* vaginal pH >5 and BV revealed that the sensitivity was 61%, specificity 79%, PPV 59%, and NPV 81%. Receiver operating curve on vaginal pH showed good accuracy ($AUC=0,71$) in differentiate between positive and negative BV group, meanwhile vaginal LEA showed bad accuracy ($AUC=0,51$). *chi-square* revealed significant relationship ($p=0,001$) between vaginal pH and BV, but the relationship between vaginal LEA and Gram result was not significant ($p=0,46$).

Conclusion: Vaginal pH and LEA using *dipstick* as rapid diagnostic test can be used to diagnose bacterial vaginosis clinically. Vaginal pH has better sensitivity than leucocyte esterase. But in comparison with Gram stained examination, the sensitivity and specificity of *dipstick* examination still low and not yet satisfied to be standard diagnostic test. The degree of association between these two diagnostic methods was not too good, so that vaginal LEA examination can not used to replace Gram examination to detect BV accurately.

[Indones J Obstet Gynecol 2007; 31-3: 134-42]

Keywords: diagnostic method, bacterial vaginosis, *dipstick*, Gram, sensitivity, specificity.

PENDAHULUAN

Persalinan preterm merupakan masalah perawatan bayi baru lahir dengan kejadian kematian perinatal yang relatif tinggi. Di Amerika Serikat, 75% kasus morbiditas dan mortalitas neonatus disebabkan oleh prematuritas.¹ Di Indonesia, 70-80% kematian perinatal terjadi pada bayi-bayi dengan berat badan lahir rendah.² Pada periode neonatus, bayi preterm memiliki 40 kali risiko kematian dibandingkan bayi aterm, dan meningkatnya risiko untuk terjadinya *cerebral palsy*, gangguan kognitif, kebutaan, ketulian, penyakit respiratorik, komplikasi perawatan intensif, gangguan neurosensorik yang dapat berlanjut pada usia dewasa.^{3,4} Di negara maju, kejadian preterm diperkirakan 8-10%, sedangkan di negara-negara berkembang termasuk Indonesia sekitar 14-17%. Angka kejadian ini berarti kira-kira 2 kali lipat angka kejadian di negara maju.^{5,6}

Persalinan preterm dapat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain komplikasi medis dari obstetri (seperti hipertensi, plasenta previa, inkompetensi serviks), gaya hidup (merokok, alkohol, pekerjaan, status ekonomi rendah), dan infeksi.⁷ Sekitar 30% persalinan preterm disebabkan oleh infeksi asenden dari vagina dan serviks yang menyebabkan servikovitinitis.⁸

Servikovitinitis adalah suatu kondisi inflamasi pada serviks dan vagina yang dapat disebabkan proses infeksi dan non infeksi. Servitis karena infeksi antara lain oleh *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, VB, herpes simpleks, dan *human papillomavirus* (HPV). Kondisi ini dalam kehamilan dapat menyebabkan ketuban pecah dini dan persalinan preterm. Dari infeksi yang dapat terjadi selama kehamilan, vaginosis bakterial (VB) ditemukan pada hampir 40% wanita dan merupakan faktor risiko yang paling kuat untuk dapat menyebabkan preterm.^{9,10}

Data meta analisis menunjukkan VB meningkatkan risiko preterm 2 kali lipat terutama jika dijumpai pada usia kehamilan kurang dari 20 minggu, dan secara bermakna berhubungan dengan kejadian persalinan preterm kurang dari 37 minggu (OR 2,19; 95% CI).⁹ Di Indonesia, Riduan dan kawan-kawan (1993) mendapatkan angka kejadian persalinan preterm sebanyak 20,5% pada wanita dengan VB saat kehamilan muda, sedangkan infeksi pada akhir kehamilan berhubungan dengan 10,7% kejadian preterm.¹¹

Vaginosis bakterial adalah infeksi vagina yang ditandai dengan adanya perubahan flora normal vagina yang didominasi oleh *Lactobacillus* menjadi pertumbuhan bakteri anaerob, disertai dengan peru-

bahan sekresi vagina.^{9,12-14} Dilaporkan prevalensi kejadian sekitar 10-61%.¹² Di Indonesia belum ada data prevalensi VB pada wanita hamil. Dari penelitian Wibowo tahun 1991 pada beberapa rumah sakit pendidikan di Jakarta didapatkan angka prevalensi sekitar 16,8% pada usia kehamilan kurang dari 20 minggu.¹⁵ Data insiden sangat terbatas, namun dari sebuah studi selama 2 tahun, dijumpai kejadian VB pada 50% pengguna kontrasepsi IUD, 20% pengguna kontrasepsi oral.¹⁶ Penyebab VB belum diketahui secara pasti. Faktor risiko meliputi partner seksual multipel, dan paparan seks dini, penggunaan kontrasepsi IUD dan *vaginal douching*.^{8,14,17}

Lima puluh persen servikovitinitis yang disebabkan VB adalah asimtomatik, sehingga diperlukan deteksi dini dan skrining wanita hamil terhadap infeksi ini.^{18,19,20} Meskipun hasil dari studi meta analisis mendukung adanya infeksi kronis yang dimulai pada usia kehamilan muda, namun deteksi dini dan pengobatan VB masih kontroversi.⁹ Diagnosis VB yang menjadi standar adalah gambaran klinis dan pewarnaan Gram apusan lendir serviks dan vagina. Gambaran klinis ditegakkan menurut kriteria Amsel. Sedangkan pada pewarnaan Gram, VB dinyatakan dengan menggunakan kriteria Nugent.¹⁸ Pemeriksaan Gram memiliki sensitivitas 97% dan spesifisitas 95% dalam mendiagnosis VB.^{21,22} Pemeriksaan Gram sebenarnya cukup mudah dilakukan dan hanya memerlukan waktu sekitar 10 menit, namun pemeriksaan ini memerlukan keterampilan khusus dalam mewarnai sediaan dan membacanya melalui mikroskop. Oleh karena itu dalam praktek sehari-hari merupakan prosedur yang kurang praktis, sehingga dikembangkan pemeriksaan *rapid test* untuk diagnosis yang lebih cepat, mudah dan praktis.

Penggunaan tes celup (*dipstick*) saat ini merupakan alat diagnostik yang praktis untuk mendeteksi adanya bakteriuria dibandingkan kultur urin, dengan sensitivitas 75% dan spesifisitas 82%. Dengan menggunakan dasar reaksi kimia yang dideteksi dengan perubahan warna pada panel pemeriksaan, *dipstick* dapat digunakan untuk menilai kadar pH, adanya protein, nitrit dan leukosit esterase pada urin. Infeksi saluran kemih ditandai dengan hasil leukosit esterase dan nitrit yang positif. Panel leukosit esterase mengandung kromofor yang menangkap reaksi turunan ester asam amino pyrrole dengan esterase menghasilkan 3-hydroxy-5-phenyl pyrrole, yang kemudian berikatan dengan garam diazo menimbulkan perubahan warna menjadi merah muda. Pada radang serviks dapat dijumpai leukosit esterase positif pada *swab* serviks, yang menunjukkan adanya proses infeksi.²³ Penggunaan tes celup yang relatif mudah, murah, dan praktis ini

dapat membantu diagnosis servikovitinitis khususnya VB pada kehamilan usia muda, sehingga terapi dapat dimulai lebih awal. Dengan dilakukannya eliminasi sumber infeksi sejak usia kehamilan kurang dari 20 minggu, diharapkan dapat mengurangi kejadian persalinan preterm secara bermakna.

Dengan latar belakang di atas, pada penelitian ini akan dievaluasi apakah penggunaan tes ini dapat bermanfaat untuk penapisan servikovitinitis karena VB pada kehamilan sehingga diharapkan mencegah kejadian persalinan preterm.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini merupakan uji diagnostik untuk deteksi servikovitinitis karena VB dengan menggunakan tes celup (*dipstick*). Baku emas dalam penelitian ini adalah pewarnaan Gram *swab* vagina.

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo dan Rumah Sakit Bersalin Budi Kemuliaan Jakarta dalam kurun waktu Maret 2006-Agustus 2006. Sampel penelitian adalah wanita yang memenuhi kriteria inklusi yaitu hamil tanpa komplikasi dengan atau tanpa keluhan keputihan, usia kehamilan saat awal mengikuti penelitian 16-24 minggu, tanpa hambatan bahasa, bisa bekerja sama, bersedia ikut serta dan menandatangani formulir persetujuan ikut penelitian. Dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi, yaitu hamil dengan komplikasi seperti hipertensi, asma, TBC, diabetes mellitus, perdarahan antepartum, ketuban pecah, dan kelainan janin/gemelli, menderita penyakit infeksi lain di luar sistem genitalia eksterna dan interna, dan menggunakan obat antibiotik baik oral, intravaginal maupun topikal atau cairan antiseptik vagina dalam 2 minggu terakhir.

Sampel yang memenuhi bersedia ikut penelitian dilakukan pemeriksaan antenatal seperti biasa dan dicatat dalam formulir status penelitian. Pada kunjungan pertama dilakukan pemeriksaan inspekulo dan diambil bahan sampel apusan lendir dari vagina dan serviks dengan kapas lidi steril. Kemudian dilakukan apusan pada kaca objek untuk pewarnaan Gram. Kapas lidi tersebut juga diusapkan pada panel pH dan leukosit esterase (LEA) pada *dipstick* Uriscan. Pembacaan *dipstick* dilakukan dalam waktu 1-5 detik setelah kapas lidi dioleskan, dan dicatat kadar pH dan nilai LEA semikuantitatif bila ada perubahan warna (putih menjadi violet) yaitu negatif, +1, +2 atau +3. Titik potong dalam pemeriksaan pH adalah kadar pH 5 dan pemeriksaan LEA +2. Selain itu juga dilakukan pemeriksaan urinalisa dan laboratorium darah standar untuk menyingkirkan penyakit yang termasuk dalam kriteria eksklusi.

Pewarnaan Gram sediaan apusan vagina dilakukan untuk menilai gambaran servikovitinitis dengan terdapatnya sel leukosit polimorfonuklear (PMN) dan kuman patogen (bakteri gram positif atau gram negatif). Pewarnaan dan pembacaan sediaan dilakukan oleh peneliti dibantu seorang Staf Departemen Mikrobiologi FKUI. Diagnosis VB ditegakkan menurut kriteria Nugent. Dinyatakan vaginosis bakterial positif bila skor Nugent 7-10. Hasil yang didapat dari pemeriksaan *dipstick* kemudian dibandingkan dengan hasil yang didapat dari pewarnaan Gram, kemudian dibuat analisis sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan negatif, rasio kemungkinan dan derajat kesesuaiannya.

HASIL PENELITIAN

Didapatkan 80 subjek penelitian yang bersedia ikut dalam penelitian ini, 16 subjek penelitian didapatkan dari Poliklinik RS Dr. Cipto Mangunkusumo dan 68 subjek penelitian dari RS Budi Kemuliaan.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Jumlah	Persentase (%)
Umur		
20 - 25 tahun	28	35
26 - 30 tahun	26	32,5
31 - 35 tahun	22	27,5
Di atas 35 tahun	4	5
Paritas		
0	38	47,5
1	23	28,8
2	12	15
Lebih atau sama dengan 3	7	8,7
Usia gestasi		
16 - 20 minggu	50	62,5
21 - 24 minggu	30	37,5
Keluhan Keputihan		
Ya	41	48,8
Tidak	39	51,3
Keputihan berbau		
Ya	18	43,9
Tidak	23	56,1
Riwayat pemakaian IUD		
Ya	4	5
Tidak	76	95
Kebiasaan douching vagina		
Ya	9	11,3
Tidak	71	88,8

Dari Tabel 1 tampak sebagian besar subjek penelitian berusia 20-25 tahun yaitu sebanyak 65% dengan rerata usia $27,84 \pm 4,46$ tahun. Sebanyak 47,5% adalah primigravida. Usia kehamilan sebagian besar dalam kelompok 16-20 minggu sebanyak 62,5%

dengan rerata usia kehamilan $19,98 \pm 2,58$ minggu. Keluhan keputihan dijumpai pada 41 orang (48,8%), namun hanya sebanyak 18 orang yang mengeluh keputihannya berbau. Riwayat pemakaian IUD ditemukan pada 5% subjek penelitian dan kebiasaan *douching* pada 9 orang (11,3%) subjek penelitian. Tidak didapatkan riwayat persalinan preterm pada semua subjek penelitian.

Tabel 2. Sebaran Hasil Pemeriksaan Inspekulo

Variabel	Jumlah	Persentase (%)
Vaginitis		
Ya	6	7,5
Tidak	74	92,5
Servitis		
Ya	14	17,5
Tidak	66	82,5
Fluor albus		
Ya	53	66,3
Tidak	27	33,8
Pemeriksaan KOH (<i>Whiff test</i>)		
KOH negatif	70	87,5
KOH positif	10	12,5

Tabel 2 menunjukkan sebanyak 92,5% subjek penelitian tidak mengalami vaginitis. Servitis dijumpai pada 17,5% subjek penelitian, 66,6% terdapat fluor albus dan dari pemeriksaan KOH hanya 12,5% yang positif.

Tabel 3. Sebaran Hasil Pemeriksaan pH dan LEA Apusan Vagina dengan *Dipstick*

Variabel	Jumlah	Persentase (%)
Pemeriksaan pH		
Normal	53	66,3
pH > 5	27	33,8
Pemeriksaan LEA		
Negatif	45	56,3
LEA positif 1	3	3,8
LEA positif 2	10	12,5
LEA positif 3	22	27,5

Dari hasil pemeriksaan pH pada Tabel 3 tampak bahwa 66,3% subjek penelitian menunjukkan hasil normal, dan 33,8% menunjukkan nilai pH >5. Sedangkan dari pemeriksaan LEA memperlihatkan sebagian besar subjek penelitian yaitu 56,3% bernilai negatif, 27,5% LEA positif 3; 12,5% LEA positif 2; dan sisanya 3,8% bernilai positif 1.

Tabel 4. Sebaran Hasil Pemeriksaan Urin dengan *Dipstick*

Variabel	Jumlah	Persentase (%)
Pemeriksaan LEA		
Negatif	68	85
LEA positif 1	8	10
LEA positif 2	2	2,5
LEA positif 3	2	2,5
Pemeriksaan protein		
Negatif	77	96,3
Positif 1	2	2,5
Positif 3	1	1,3
Pemeriksaan nitrit		
Negatif	79	98,8
Positif	1	1,3

Dari Tabel 4 tampak sebagian besar tidak mengalami infeksi saluran kemih. Sebanyak 10% subjek penelitian dengan LEA positif 1 dan hanya 5% subjek penelitian dengan LEA positif 2 dan positif 3. Pada pemeriksaan protein urin sebanyak 3,8% dengan hasil positif dan hanya 1,3% positif pada pemeriksaan nitrit. Subjek penelitian dengan hasil nitrit positif memiliki hasil pemeriksaan LEA urin positif 1.

Tabel 5. Sebaran Hasil Pemeriksaan Gram

Skor Nugent	Jumlah	Persentase (%)
Skor 0 - 3	35	43,8
Skor 4 - 6	19	23,8
Skor 7 - 10	26	32,5

Dari Tabel 5 tampak pada penelitian ini didapatkan sebanyak 32,5% subjek penelitian dengan hasil VB positif. Sebanyak 23,8% masuk dalam kelompok *intermediate* dan 43,8% dengan VB negatif.

Tabel 6. Hubungan Hasil Pemeriksaan *Dipstick* dengan Pemeriksaan Gram

Hasil pemeriksaan	(%) wanita dengan skor Nugent			p value
	0 - 3 n=35	4 - 6 n=19	7 - 10 n=26	
Pemeriksaan pH vagina				
Normal	80	78,9	38,5	p<0,05
pH > 5	20	21,1	61,5	
Pemeriksaan LEA				
Negatif	60	52,6	53,8	p>0,05
LEA positif 1	0	10,5	3,9	
LEA positif 2	8,6	10,5	19,2	
LEA positif 3	31,4	10,5	23,1	

Tabel 6 memperlihatkan hubungan antara pemeriksaan pH vagina dan LEA dengan hasil pemeriksaan Gram. Didapatkan 61,5% wanita dengan skor

Nugent 7-10 memiliki pH >5. Dengan menggunakan uji *chi-square* didapatkan adanya hubungan yang bermakna ($p=0,001$) antara pH vagina dengan kejadian VB. Pada pemeriksaan LEA, sebanyak 53,8% sampel dengan LEA negatif memiliki skor Nugent 7-10 pada pemeriksaan Gram. Hal ini tidak berbeda jauh dengan 60% sampel yang pemeriksaan LEA negatif mempunyai skor 0-3 pada pewarnaan Gram. Pada uji statistik didapatkan hubungan yang tidak bermakna ($p=0,46$) antara LEA vagina dengan hasil pemeriksaan Gram.

Tabel 7. Sensitivitas, Spesifisitas, Nilai Duga Positif dan Nilai Duga Negatif Metoda Pemeriksaan *Dipstick* Dibandingkan Pemeriksaan Gram

Kriteria	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	NPV (%)	PPV (%)
pH vagina > 5	61	79	81	59
LEA positif ^a	42,3	61	34,3	68,7
LEA positif ^b	46,1	57,4	34,3	68,9
LEA positif ^c	23,1	70,3	65,5	27,2
pH vagina > 4,5 dan LEA positif	50	63,6	47	67

a. titik potong LEA +2

b. titik potong LEA +1

c. titik potong LEA +3

Tabel 7 merangkum hasil sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif pemeriksaan *dipstick* dengan menggunakan kriteria pemeriksaan pH, LEA dan gabungan kedua kriteria. Jika diambil titik potong pemeriksaan LEA vagina adalah +2 maka didapatkan sensitivitas pemeriksaan LEA sebesar 42,3%, sensitivitas 61%, dengan nilai duga positif 34,3% dan nilai duga negatif 68,7%. Dengan menurunkan titik potong pemeriksaan LEA menjadi +1 didapatkan angka sensitivitas sedikit meningkat menjadi 46,1% dan spesifisitas sebesar 57,4%. Nilai duga positif dan nilai duga negatif tidak terlalu berbeda yaitu sebesar 34,3% dan 68,9%. Sementara dengan meningkatkan titik potong menjadi +3 menurunkan sensitivitas menjadi hanya 23,1% dan spesifisitas 70,3%.

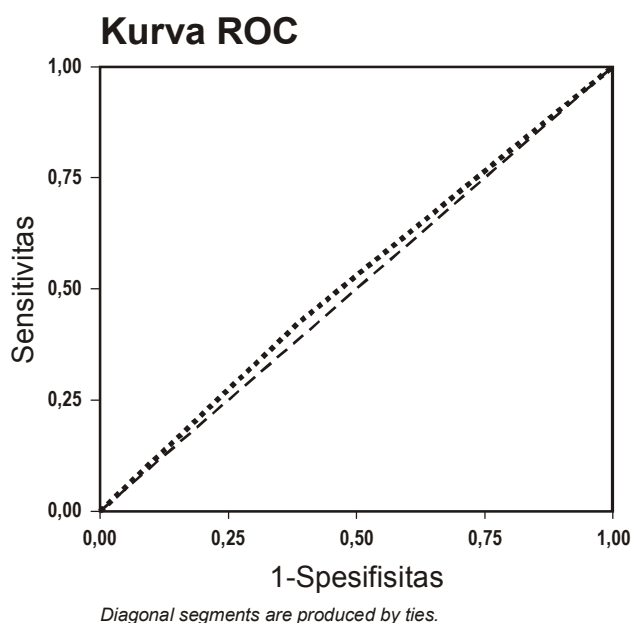
Pada kedua titik potong didapatkan rasio kemungkinan yang hampir sama yaitu rasio kemungkinan positif 1,1 dan kemungkinan negatif 0,92. Derajat kesesuaian antara kedua variabel ini sebesar 55% dengan nilai kappa 0,032. Pada uji *chi-square* McNemar untuk melihat kemaknaan antara kedua pemeriksaan, didapatkan hasil yang bermakna ($p=0,005$) jika diambil titik potong pemeriksaan LEA +1. Pada titik potong LEA positif 2 didapatkan hasil uji McNemar tidak bermakna ($p=0,40$).

Dengan menggunakan pH vagina didapatkan sensitivitas 61%, spesifisitas 79%, nilai duga positif 59%,

dan nilai duga negatif 81%. Rasio kemungkinan positif 3,1 dan kemungkinan negatif 0,48. Uji McNemar didapatkan hasil tidak bermakna ($p=1,00$). Dengan memakai 2 kriteria pemeriksaan yaitu pH >5 dan LEA positif (titik potong LEA +2) didapatkan angka sensitivitas 50%, spesifisitas 64%, nilai duga positif 67%, dan nilai duga negatif 47%. Rasio kemungkinan positif 1,4 dan kemungkinan negatif 0,79. Pada kriteria pemeriksaan ini didapatkan hasil uji McNemar tidak bermakna ($p=0,58$).

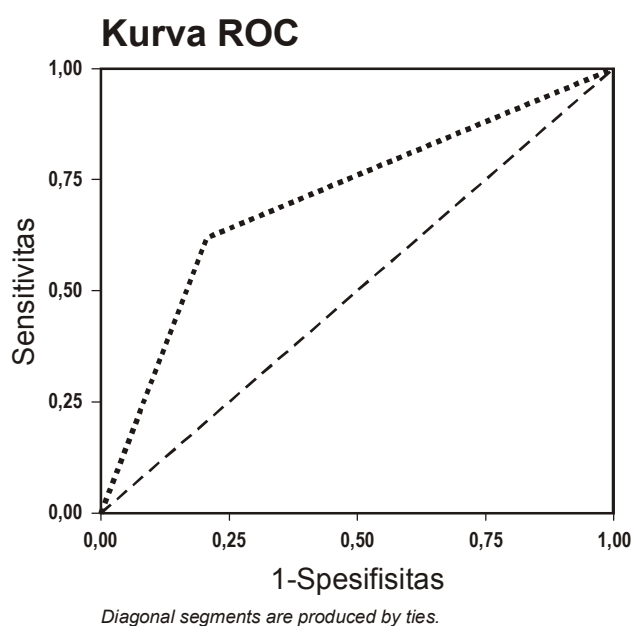
Tampak bahwa dari penelitian ini didapatkan pemeriksaan LEA vagina saja memiliki sensitivitas yang rendah (42,3%) dalam mendeteksi VB dibandingkan pewarnaan Gram. Dengan menurunkan titik potong LEA menjadi +1 pun hanya meningkatkan sensitivitas 3,8%; sementara meningkatkan nilai titik potong menjadi +3 semakin memperkecil jumlah kasus yang dideteksi sebagai *true positive*. Pemeriksaan pH vagina memiliki sensitivitas yang lebih baik yaitu 61% dan spesifisitas 79%. Dengan menggabungkan 2 kriteria yaitu LEA positif dan pH >5 hanya meningkatkan sedikit sensitivitas hingga 50% dan spesifisitas 63,6%.

Pada kurva ROC pemeriksaan LEA (Gambar 1) menunjukkan hubungan antara sensitivitas dan spesifisitas LEA dengan titik potong yang berbeda.



Gambar 1. Kurva ROC (*Receiver Operating Curve*) pemeriksaan LEA vagina. Kurva ROC yang didapat mendekati garis diagonal yang berarti kekuatan diskriminasi uji ini buruk. Pada titik potong LEA +2 didapatkan sensitivitas 42,3% dan spesifisitas 61%. Sementara pada titik potong LEA +1, didapatkan sensitivitas lebih baik 46,1% dengan spesifisitas yang turun menjadi 57,4%. *Area under the curve* (AUC) pada pemeriksaan LEA 0,51

Menurunkan titik potong dapat meningkatkan sensitivitas dan sebaliknya menurunkan spesifisitas. Nilai AUC adalah untuk menilai akurasi tes dalam membedakan sampel menjadi kelompok positif atau negatif. Pada kurva ROC LEA vagina didapatkan nilai AUC 0,51 yang artinya tes tersebut memiliki akurasi yang buruk dalam membedakan kelompok yang sakit dengan yang bukan. Sedangkan pemeriksaan pH memiliki akurasi yang cukup baik dalam membedakan kelompok VB positif dan yang bukan (Gambar 2).



Gambar 2. Kurva ROC (Receiver Operating Curve) pemeriksaan pH vagina. Gambar kurva menjauhi titik diagonal ke arah kuadran kiri atas yang berarti kekuatan diskriminasi antara kasus positif dan negatif pada tes ini cukup baik. Pada titik potong pH >5 didapatkan sensitivitas 61% dengan spesifisitas 79,6%. Area under the curve (AUC) pemeriksaan pH 0,70.

DISKUSI

Selama kurun waktu penelitian, didapatkan 80 sampel wanita hamil yang memenuhi kriteria. Jumlah ini memang hanya separuh dari perkiraan besar sampel yang diharapkan, sehingga hasil penelitian ini adalah suatu laporan pendahuluan. Adapun kendala yang dihadapi adalah cakupan usia kehamilan yang sempit yaitu 16-24 minggu dan relatif sulit dijumpai di poliklinik rumah sakit, terutama RS Dr. Cipto Mangunkusumo mengingat sebagian besar wanita hamil adalah kasus rujukan, kehamilan dengan penyulit atau datang pada trimester ketiga.

Pada penelitian ini didapatkan kelompok wanita dengan VB adalah 32,5%. Angka ini lebih tinggi dibandingkan dengan angka penelitian yang dilakukan sebelumnya. Di negara-negara Barat, prevalensi VB yang dilaporkan pada wanita hamil berkisar antara 14% sampai 21%. Di Asia, dilaporkan prevalensi VB dalam kehamilan di Jepang sebesar 13,6%, Thailand 15,9% dan Indonesia 18%.²⁴ Riduan dan kawan-kawan mendapatkan prevalensi VB sebesar 15,6% pada wanita hamil.¹¹

Dari tabel karakteristik, didapatkan kelompok terbanyak adalah usia 20-25 tahun dan primigravida. Namun hal ini tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian VB. Demikian pula dengan riwayat pemakaian IUD dan kebiasaan *douching* tidak dijumpai hubungan yang bermakna, meskipun pada kepustakaan dikatakan bahwa riwayat penggunaan IUD dan kebiasaan *douching* meningkatkan risiko terjadinya VB karena perubahan flora vagina.²⁵

Adanya keluhan keputihan pada 48,8% wanita dan 43,9% di antaranya berbau, memiliki hubungan dengan ditemukannya VB pada pemeriksaan Gram ($p=0,007$ dan $p=0,003$). Meskipun wanita dengan VB umumnya asimtomatik, tetapi gejala individual yang sering dijumpai adalah keputihan yang berbau amis. Hal ini sesuai dengan penelitian Gutman RE dan kawan-kawan yang mendapatkan hasil VB positif pada 38% subjek penelitiannya yang mengalami keputihan dan 25% di antaranya berbau.²⁶

Pada tabel hasil pemeriksaan inspekuo, gambaran vaginitis dan servisititis secara klinis hanya ditemukan pada 7,5% dan 17,5% subjek penelitian. Hal ini mungkin dikarenakan proses infeksi memang masih subklinis, sehingga belum tampak secara kasat mata. Pada tabel ini juga tampak bahwa fluor albus secara klinis ditemukan pada 53 orang subjek penelitian, sementara wanita yang datang dengan keluhan keputihan hanya 41 orang. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa VB seringkali asimtomatik.

Terciumnya bau amis pada fluor albus saat ditetesi larutan KOH (*Whiff test*) dijumpai positif pada 12,5% kasus. Dan pemeriksaan ini berhubungan dengan ditemukannya VB pada pemeriksaan Gram ($p=0,001$). Dari beberapa penelitian memang didapatkan bahwa pemeriksaan KOH memiliki spesifisitas tinggi tetapi sensitivitas yang rendah untuk deteksi VB. Gutman dan kawan-kawan menemukan spesifisitas mencapai 93%, sedangkan Myziuk L mencapai 97%, sedangkan sensitivitas berkisar 50-69%.^{26,27}

Pada pemeriksaan urin sebagian besar subjek penelitian tidak ditemukan adanya infeksi saluran kemih. Hanya sebanyak 5% dengan hasil LEA urin

positif, 3,7% protein positif, dan hanya 1 orang subjek penelitian dengan hasil nitrit positif. Pemeriksaan urinalisa penting dilakukan karena seringkali infeksi saluran kemih ditemukan bersamaan dengan VB (koinfeksi). Hillebrand dalam penelitiannya menyatakan bahwa risiko infeksi saluran kemih pada wanita dengan VB secara bermakna meningkat.²⁸ Keadaan ini kemudian menimbulkan respon inflamasi, mengaktifkan sitokin inflamasi seperti interleukin, prostaglandin dan akhirnya mencetuskan persalinan preterm. Pada penelitian ini didapatkan 8 orang (28,8%) dengan LEA urin positif dan VB positif. Dan didapatkan hubungan bermakna antara keduanya ($p=0,05$).

Tes celup (*dipstick*) adalah alat diagnostik yang mudah dan sederhana dan sering dipakai pada pemeriksaan urinalisa. Dengan cara kerja berdasarkan perubahan warna pada panel yang mengandung reagen kimiawi dan aktivitas enzim. Pada penelitian dipakai strip tes Uriscan untuk mendeteksi adanya perubahan pada pH vagina dan aktivitas leukosit esterase pada wanita dengan VB. Pemeriksaan LEA berdasarkan perubahan gradasi warna dari negatif menjadi merah muda saat esterase Naphthol AS berikatan dengan gugus ester yang dilepas asam hidrolisis dan digandakan dengan garam diazonium dan menghasilkan warna.²⁹ Dengan dasar ini maka diharapkan aktivitas leukosit esterase yang terdapat pada kondisi infeksi dapat terdeteksi.

Pada penelitian ini dinyatakan VB positif bila pewarnaan Gram memberikan skor Nugent 7-10. Didapatkan 16 dari 26 wanita dengan skor Nugent 7-10 memiliki pH >5 , dan pada uji *Chi-square* didapatkan hubungan yang bermakna antara pH >5 dengan ditemukannya VB ($p=0,001$). Didapatkan angka sensitivitas 61% dan spesifisitas 79%. Hal ini berbeda dengan penelitian Gutman dan kawan-kawan yang menyatakan bahwa pemeriksaan pH vagina memiliki sensitivitas yang paling tinggi dibanding parameter klinis lainnya dalam mendiagnosis VB, yaitu mencapai sensitivitas 83% dan spesifisitas 82% pada pH vagina >5 . Gutman juga mendapatkan sensitivitas yang lebih baik jika titik potong pH menjadi 4,5 hingga mencapai 89% dengan spesifisitas yang relatif masih tinggi 74%.²⁶ Perbedaan ini dikarenakan jumlah sampel pada penelitian Gutman lebih banyak dibandingkan penelitian ini, sehingga kasus yang positif didapatkan lebih banyak pula.

Pada pemeriksaan LEA vagina didapatkan 12 dari 26 wanita dengan skor Nugent 7-10 memiliki kadar LEA semikuantitatif positif (+1 sampai +3). Didapatkan angka sensitivitas hanya 46,1% dan spesifisitas 57,4%. Jika diambil titik potong peme-

riksaan LEA positif adalah kadar semikuantitatif +2, maka sensitivitas pemeriksaan menjadi lebih rendah 42,3%, namun dengan spesifisitas yang lebih baik yaitu 61%. Hal ini berarti hanya 42,3% subjek di antara penderita VB yang dapat dideteksi dengan uji LEA, dan dengan angka negatif palsu yang cukup tinggi yaitu 15 orang dari 26 wanita yang dinyatakan LEA negatif ternyata pemeriksaan Gram menunjukkan VB positif. Pada kurva ROC didapatkan nilai *area under the curve* (AUC) pemeriksaan LEA 0,51 yang berarti memiliki akurasi yang buruk dalam membedakan kelompok yang sakit dan yang bukan. Dari sensitivitas dan spesifisitas tersebut tidak memadai sehingga pemeriksaan LEA bukanlah uji diagnostik yang baik dalam deteksi VB, apalagi untuk dipakai sebagai skrining.³⁰

Pemeriksaan LEA vagina memiliki derajat kesesuaian 55% dengan skor Nugent pada pemeriksaan Gram atau nilai kappa 0,032. Nilai koefisien kappa tersebut jauh dari mendekati angka 1 yang berarti menunjukkan kesesuaian yang kurang baik antara kedua metoda pemeriksaan.³⁰ Pada uji *Chi-square* McNemar yang digunakan untuk menilai ketidaksesuaian antara pemeriksaan LEA dan skor Nugent, didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua metoda ($p=0,005$). Hal ini berarti pemeriksaan LEA vagina dengan menggunakan *dipstick* belum dapat menggantikan posisi pemeriksaan Gram sebagai metode diagnostik VB.

Hasil pemeriksaan LEA positif dan pH vagina >5 dapat meningkatkan sedikit sensitivitas meskipun masih rendah untuk dapat dipakai sebagai alat diagnostik. Namun demikian memiliki angka spesifisitas dan nilai duga positif yang cukup baik. Belum ada data penelitian lain yang dapat menjadi perbandingan mengenai sensitivitas pemeriksaan LEA vagina dalam mendeteksi VB. Selama ini pemeriksaan LEA baru dipakai untuk mendeteksi adanya bakteriuria pada pemeriksaan urinalisa. Males dan kawan-kawan menyatakan sensitivitas LEA dalam deteksi bakteriuria cukup bervariasi dengan rentang 69,9–97,5%.²³

Angka sensitivitas pemeriksaan LEA yang rendah dalam deteksi VB ini disebabkan oleh berbagai faktor yang mempengaruhi aktivitas leukosit esterase dalam sekret vagina sehingga tidak terdeteksi. Smalley DL dan kawan-kawan dalam penelitiannya menyatakan bahwa kadar protein yang tinggi (≥ 300 mg/dl) dapat menghambat deteksi leukosit esterase dalam cairan tubuh.³¹ Namun pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan kadar protein pada *swab* vagina sehingga faktor ini perlu diteliti lebih lanjut. Faktor lain yang sangat mempengaruhi hasil penelitian ini adalah jumlah sampel yang masih be-

lum representatif di mana sebenarnya diperlukan 62 kasus yang positif sesuai perhitungan besar sampel uji diagnostik. Hal ini menyebabkan hasil sensitivitas dan hubungan kemaknaan yang ada dapat berubah sesuai jumlah sampel. Cara pengambilan sampel apusan vagina dan subjektivitas pembacaan perubahan panel warna pada *dipstick* juga dapat mempengaruhi hasil sensitivitas uji *dipstick* ini.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan beberapa hal mengenai pemeriksaan pH dan LEA vagina dengan menggunakan *dipstick* dalam deteksi servikovitinitis pada wanita hamil, yaitu:

1. Prevalensi VB pada penelitian ini adalah 32,5%.
2. Pemeriksaan pH vagina dengan *dipstick* Uriscan dapat digunakan dalam mendeteksi VB dengan sensitivitas 61%, spesifisitas 79%, nilai duga positif 59%, dan nilai duga negatif 81%.
3. Pemeriksaan LEA vagina dengan *dipstick* Uriscan tidak dapat digunakan dalam mendeteksi VB karena hanya mempunyai sensitivitas 42,3%; spesifisitas 61%; dengan nilai duga positif 34,3% dan nilai duga negatif 68,7%.
4. Pemeriksaan pH dan LEA vagina dengan *dipstick* Uriscan jika digabungkan mempunyai sensitivitas 50%; spesifisitas 64%; nilai duga positif 67%; dan nilai duga negatif 47%.
5. Derajat kesesuaian antara pemeriksaan pH dan LEA vagina dengan *dipstick* Uriscan dan pemeriksaan Gram adalah sebesar 55% dengan nilai kappa 0,032; yang berarti tidak terdapat kesesuaian yang baik antara kedua metoda diagnostik.
6. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar pH vagina >5 dengan kejadian VB, sedangkan pada pemeriksaan LEA tidak didapatkan hubungan yang bermakna.

SARAN

1. Perlu dilanjutkan pengambilan sampel pada penelitian ini sehingga memenuhi jumlah sampel yang diharapkan dan mendapatkan angka sensitivitas yang lebih relevan dan valid.
2. Perlu penelitian serupa untuk uji diagnostik VB dalam kehamilan yang mudah dilakukan dalam klinik dengan sensitivitas dan spesifisitas yang sama baiknya dengan pewarnaan Gram.

RUJUKAN

1. McCormick CM. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985; 312: 82-90
2. Hanafiah MJ. Pelayanan perinatologi ditinjau dari segi obstetri. Kumpulan naskah lengkap kongres nasional Perinasia II, Surabaya 1986: 43-57
3. Chan K, Ohlssen A, Synnes A, Lee DSC, Chien L, Lee SK, et al. Survival, morbidity, and resource use of infant of 25 weeks gestational age or less. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 220-6
4. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein W. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 346: 149-57
5. Bragomer JR, Cushner IM, Hobel CJ. Social and personal factor in the etiology of preterm birth. In: Fuchs F, Schubel PG. *Preterm Birth: causes, prevention and management*. MacMillan Publishing Company, New York 1984: 66
6. Monintja HE. Perinatologi dan hubungannya dengan kualitas manusia. *Maj Obstet Ginekolog Indones* 1989; 15: 90-101
7. Cunningham F, MacDonald, Gant, et al (eds). *Preterm birth*. In: *Williams Obstetrics*. 20th ed. Prentice Hall International, Philadelphia, 1997: 797-805
8. Reid G, Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4):
9. Leitich H, Adler BB, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1): 139-47
10. Varkey AB, Garriss JB, Barnes AD. Cervicitis. *Medicine*, September 2004
11. Riduan JM, Hillier SL, Utomo B, Wiknjosastro G, Linnan M, Kandun N. Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: association in early and late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(1): 175-8
12. Mead PB. Epidemiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 446-9
13. McGregor J, French J. Bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55: S1-S19
14. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant. *New Engl J Medicine* 1995; 333(26): 1737-42
15. Norojono W. Prevalensi bacterial vaginosis dan hubungannya dengan persalinan preterm/berat lahir rendah. *Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta* 1991
16. Joesoef M, Schmid G. Bacterial vaginosis. *Clin Evid* 2002; 7: 1400-8
17. Barbone F, Austin H, Louv WC, Alexander WJ. A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and

- rates of trichomoniasis, candidiasis, and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 510-4
18. Schwebke J, Hillier S, Sobel J, et al. Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 573-6
19. Mastrabattista J, Bishop K, Newton E. Wet smears compared with gram stain diagnosis for bacterial vaginosis in asymptomatic pregnant women. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 504-6
20. Nugent R, Krohn M, Hillier S. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 297-301
21. Carey JC, Klebanoff MA. Bacterial vaginosis and other asymptomatic vaginal infections in pregnancy. *Current Woman's Health report* 2001; 1: 14-9
22. Joesoef MR, Hillier SL, Josodiwondo S, Linnan M. Reproducibility of a scoring system for Gram stain diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1991; 29(8): 1730-1
23. Males BM, Bartholomew WR, Amsterdam D. Leukocyte esterase-nitrite and bioluminescence assays as urine screens. *J Clin Microbiol* 1985; 22(4): 531-4
24. Thinkhamrop J. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy: RHL commentary. *The WHO Reproductive Health Library No.7*, Update Software Ltd, Oxford 2004
25. McDonald. The role of vaginal flora in normal pregnancy and in preterm labor. In: Elder MG, Lamont RF, Romero R (eds). *Preterm Labor*. Churchill Livingstone 1997: 65-82
26. Gutman RE, Peipert JF, Weitzen S, Blume J. Evaluation of clinical methods for diagnosing bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005; 105(3): 551-5
27. Myziuk L, Romanowski B, Hohnson SC. BV blue test for diagnosis of bacterial vaginosis. *J of Clin Microbiology* 2003; 41(5): 1925-8
28. Hillebrand L, Harmanli OH, Whiteman V, Khandewal M. Urinary tract infections in pregnant women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(5): 916-7
29. Anonymous. Uriscan strip. Cited at http://www.yd-diagnostics.com/yd-eng/th_2.html
30. Puspongoro D, Wirya IGNW, Pudjiadi AH, Bisanto J, Zulkarnain SZ. Uji diagnostik. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S(ed). *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Sagung Seto, Jakarta 2002: 166-83
31. Smalley DL, Doyle VR, Duckworth JK. Correlation of leukocyte esterase detection and the presence of leukocytes in body fluid. Abstract. *Am J Med Technol* 1982; 48: 135-7